

Bases de la evidencia científica del tratamiento hipolipemiante. Factores que condicionan su efectividad e indicaciones en prevención cardiovascular

A. Maiques Galán^a y M. Blasco Valle^b

Introducción

La elevación plasmática de colesterol, sobre todo de la fracción transportada por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular suficiente, consistente, gradual, independiente, con secuencia temporal y relación continua. La disminución del colesterol total, y sobre todo del cLDL, se asocia a disminución de episodios cardiovasculares y este objetivo se puede conseguir mediante medidas higiénicas y dietéticas o fármacos. Ambas actuaciones, para considerarse eficaces y efectivas, no sólo deben reducir el colesterol, sino que deben prevenir la formación de lesiones ateroscleróticas, enlentecerlas e incluso hacerlas regresar, y reducir la incidencia de la enfermedad cardiovascular.

El tratamiento higiénico-dietético y los fármacos hipolipemiantes son las intervenciones básicas para reducir el colesterol y, consiguientemente, disminuir la incidencia de la enfermedad cardiovascular. El análisis de los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes para reducir la enfermedad cardiovascular aporta la mejor evidencia, y la reducción del colesterol es el instrumento que justifica mayoritariamente la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Por lo tanto, el análisis de estos estudios constituye el contenido fundamental de este trabajo y, posteriormente, se considerarán los factores que condicionan la aplicación de los resultados en la práctica clínica, es decir, los factores que condicionan la efectividad.

Bases de la evidencia científica del tratamiento hipolipemiante

Los principales grupos de fármacos hipolipemiantes son los inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa o estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina y fluvastatina), los fibratos (bezafibra-

Puntos clave

- El objetivo principal del tratamiento hipolipemiante es la reducción del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad.
- Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes con las pruebas más consistentes sobre la reducción de la enfermedad cardiovascular.
- Las estatinas deben utilizarse a las dosis adecuadas basándose en los ensayos clínicos.
- El riesgo cardiovascular es el elemento más determinante para indicar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

to, fenofibrato y gemfibrozilo), las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, filicol, detaxtrano y colestipol), el ácido nicotínico (no comercializado en España) y los inhibidores selectivos de la absorción intestinal del colesterol (ezetimiba). Las estatinas constituyen el grupo de fármacos hipolipemiantes con más evidencia científica y son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia.

Clasificación de los ensayos clínicos

En la tabla 1 se muestra la clasificación de los ensayos clínicos en función de si comparan un fármaco hipolipemiante, estatinas, fibratos o resinas, frente a un placebo o el tratamiento habitual o 2 estatinas a distintas dosis¹⁻¹⁹. Los criterios de inclusión incorporan predominantemente alguna de estas características: dislipemia, otros factores de riesgo (hipertensión arterial, ancianos o diabéticos) y la presencia de una enfermedad cardiovascular, específicamente el síndrome coronario agudo.

Uno de los aspectos más importantes para analizar los resultados es considerar el porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular que comprende cada ensayo. Los estudios con estatinas AFCAPS-TexCAPS⁴ y CARDS¹² son

^aGrupo de Dislipemias semFYC. Médico de familia. Centro de Salud de Manises. Manises. Valencia. España.

^bGrupo de Dislipemias semFYC. Médico de familia. Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza. España.

Correspondencia: Antonio Maiques Galán.
Centro de Salud de Manises.
Dr. Peset Aleixandre, 4. 46940 Manises. Valencia. España.
Correo electrónico: amaiquesg@meditex.es

Palabras clave: Fármacos hipolipemiantes. Ensayos clínicos. Guías de práctica clínica.

TABLA 1
Clasificación de ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes

Fármacos comparados con placebo o con el tratamiento habitual
<i>Estatinas</i>
Dislipemia en prevención primaria
WOSCOPS (pravastatina, 40 mg/día)
AFCAPS-TextCAPS (lovastatina, 20-40 mg/día)
Diabéticos en prevención primaria
CARDS (atorvastatina, 10 mg/día)
Hipertensión arterial y mayoritariamente prevención primaria
ASCOT-LLA (atorvastatina, 10 mg/día)
ALLHAT-LLT (pravastatina, 40 mg/día)
Ancianos en prevención primaria y secundaria (44%)
PROSPER (pravastatina, 40 mg/día)
Enfermedad cardiovascular y diabetes
HPS (simvastatina, 40 mg/día)
Cardiopatía isquémica
4S (simvastatina, 20 a 40 mg/día)
CARE (pravastatina, 40 mg/día)
LIPID (pravastatina, 40 mg/día)
LIPS (fluvastatina, 80 mg/día)
GREACE (atorvastatina, 10 a 80 mg/día)
<i>Fibratos</i>
Dislipemia en prevención primaria
HHS (gemfibrozilo, 1.200 mg/día)
Cardiopatía isquémica
VAHIT (gemfibrozilo, 1.200 mg/día)
BIP (bezafibrato, 400 mg/día)
<i>Resinas</i>
Dislipemia en prevención primaria
LRC (resincolestiramina, 24 g/día)
Comparación de 2 estatinas a distintas dosis
Cardiopatía isquémica
PROVE-IT (atorvastatina, 80 mg/pravastatina, 40 mg)
A to Z (simvastatina, 40 a 80 mg/placebo o simvastatina, 20 mg)

Estatinas frente a placebo o tratamiento habitual: Scandinavian Simvastatin Survival Study (HPS)¹, West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)², Cholesterol and Recurrent Events (CARE)³, Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)⁴, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)⁵, Lescot Intervention Prevention Study (LIPS)⁶, Heart Protection Study (HPS)⁷, Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)⁸, The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE)⁹, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)¹⁰, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)¹¹, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)¹². Fibratos y resinas: Helsinki Heart Study (HHS)¹³, Veterans High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VAHIT)¹⁴, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)¹⁵, Lipid Research Clinics Program (LRC)^{16,17}. Comparación de 2 estatinas a distintas dosis: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE-IT)¹⁸, Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes (A to Z)¹⁹.

TABLA 2
Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular en los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes

Estudio	Cardiopatía isquémica (%)	Enfermedad cerebrovascular (%)	Arteriopatía periférica (%)
WOS	5 ^a	NC	3
PROSPER	26,9 ^b	11,1	2,1
ALLHAT-LLT	14,2	NC	NC
ASCOT-LLA	0,0	9,8	5
HPS	65,2	16	32,9

NC: no consta.

^aAngina estable.

^bSólo angina de pecho.

Los estudios con estatinas AFCAPS-TextCAPS y CARDS son exclusivos de prevención primaria, y 4S, CARE, LIPID, LIPS y GREACE exclusivos de prevención secundaria.

exclusivos de prevención primaria y los ensayos 4S¹, CARE³, LIPID⁵, LIPS⁶ y GREACE⁹, exclusivos de prevención secundaria, pero el resto tiene una proporción variable de enfermedad cardiovascular (tabla 2). La duración de los ensayos clínicos es entre 3 y 7,4 años e incluyen varones mayoritaria o exclusivamente, excepto el ALLHAT-LLT¹⁰ (un 51% de varones) y el PROSPER⁸ (un 48% de varones).

TABLA 3
Reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de los estudios con fármacos hipolipemiantes frente a placebo o tratamiento habitual

Estudios	N.º de pacientes		Duración (años)	cLDL (mg/dl)		RR LDL (%)
	GC	GI		GC	GI	
Fibratos y resinas						
VAHIT	1.267	1.264	5,1	113,0	113,0	0,0
BIP	1.542	1.548	6,2	148,5	138,9	6,5
HHS	2.030	2.051	5,0	191,4	173,5	9,4
LRC	1.900	1.906	7,4	197,6	174,9	11,5
Estatinas						
ALLHAT-LLT	5.185	5.170	4,8	121,2	104,0	14,2
HPS	10.267	10.269	5,0	131,3	104,5	20,4
LIPID	4.502	4.512	6,1	150,0	112,5	25,0
LIPS	833	844	3,9	145,4	109,0	25,0
WOS	3.293	3.302	4,9	192,0	142,1	26,0
AFCAPS	3.301	3.304	5,2	156,0	115,0	26,3
PROSPER	2.913	2.891	3,2	146,7	107,0	27,1
CARE	2.078	2.081	5,0	139,0	100,0	28,1
ASCOT-LLA	5.137	5.168	3,3	126,3	89,6	29,1
CARDS	1.410	1.428	3,9	120,7	81,7	32,4
4S	2.223	2.221	5,4	188,0	122,0	35,1
GREACE	800	800	3,0	169,0	97,0	42,6

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; RR: reducción relativa.

Estudios ordenados según la RR del cLDL. Reducción del cLDL: $[(\text{cLDL control} - \text{cLDL intervención}) / \text{cLDL control}] \times 100$.

Efecto sobre el perfil lipídico

La acción fundamental de las estatinas sobre el perfil lipídico es la reducción del cLDL y la que explica los resultados en la prevención de la enfermedad coronaria y cardiovascular en general. En la tabla 3 se exponen los valores de cLDL de los grupos de intervención (estatinas, fibratos o resinas) y control (placebo o tratamiento habitual), así como la reducción porcentual.

Los ensayos realizados con fibratos (VAHIT¹⁶, BIP¹⁷, HHS¹⁵) y resinas (LRC^{18,19}) consiguen descensos menores del cLDL, inferiores al 12%, que los estudios con estatinas, entre un 14,2% (ALLHAT-LLT¹⁰) y un 43% (estudio GREACE⁹). Los estudios con atorvastatina a una dosis de 10 mg/día (ASCOT-LLA¹¹, CARDS¹² y GREACE⁹) y el 4S¹ (simvastatina, 20-40 mg/día) consiguen las reducciones más acusadas.

El cLDL del grupo de intervención de la mayoría de los estudios con estatinas es inferior a 130 mg/dl. El WOSCOPS², con un cLDL de 142 mg/dl, presenta cifras más elevadas debido a que parte también de unos valores más altos. Los ensayos WOSCOPS², 4S¹ y GREACE⁹ presentan el cLDL más elevado en el grupo control (entre 192 y 169 mg/dl).

Dos estudios en pacientes con síndrome coronario agudo comparan 2 estatinas a distintas dosis (tabla 4). El estudio A to Z¹⁴ parte de un cLDL de 111 mg/dl y compara las dosis de simvastatina de 20 mg/día en el grupo control (durante los primeros 4 meses se administra placebo) con la dosis de 40 (durante el primer mes) a 80 mg/día en el grupo de intervención. La administración de placebo seguido de simvastatina a una dosis de 20 mg/día reduce el cLDL hasta 81 mg/dl (reducción con respecto al valor basal de un 27%) y la prescripción de simvastatina a dosis de 40 a 80 mg/día consigue unos valores de 66 mg/dl (reducción de un 40,5% con respecto al valor basal).

TABLA 4 Reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los estudios que comparan estatinas a dosis distintas

Estudios	cLDL (mg/dl)	Reducción (%)*
A to Z		
Basal (mg/dl)	111	
Control (mg/dl)	81	27,0
Intervención (mg/dl)	66	40,5
PROVE-IT		
Basal (mg/dl)	106	
Control (mg/dl)	95	10,4
Intervención (mg/dl)	62	41,5

A to Z: 20 mg/día de simvastatina en el grupo control, y de 40 a 80 mg/día de simvastatina en el grupo de intervención. PROVE-IT: 40 mg/día de pravastatina en el grupo control, y 80 mg/día de atorvastatina en el de intervención.

*Reducción del cLDL con respecto al valor basal.

TABLA 5

Resultados sobre el infarto de miocardio fatal y no fatal de los ensayos con estatinas frente a placebo o tratamiento habitual (datos del estudio y estimación a los 10 años del riesgo del grupo control y del NNT)

Estudios	Riesgo GC	Riesgo GI	RRR	NNT	Riesgo GC 10	NNT 10
Estatinas						
AFCAPS	2,9	1,7	40,1 ^a	87	5,5	45
ASCOT-LLA	3,0	1,9	35,5 ^a	94	9,1	31
CARDS	5,5 ^b	3,6	34,6 ^a	53	14,0	21
WOS	7,5	5,3	30,0 ^a	44	15,4	22
ALLHAT-LLT	8,1	7,4	9,5	130	16,9	62
LIPS	7,2	5,0	30,9	45	18,5	18
GREACE	6,4 ^c	2,6	58,8 ^a	27	21,3	8
HPS	11,8	8,7	25,9 ^a	33	23,6	16
LIPID	15,9	12,3	22,3 ^a	28	26,0	17
CARE	13,2	10,2	22,7 ^a	33	26,4	17
PROSPER	8,4	6,7	20,9 ^a	57	26,4	18
4S	28,0	19,4	30,6 ^a	12	51,8	6
Fibratos y resinas						
HHS	4,1	2,7	34,0 ^a	71	8,2	36
LRC	9,8	8,1	17,4 ^a	58	13,3	43
BIP	15,0	13,6	9,4	71	24,3	44
VAHIT	21,7	17,3	20,2 ^a	23	42,6	12

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; RRR: reducción relativa del riesgo = $[(\text{riesgo GI} - \text{riesgo GC}) / \text{riesgo GC}] \times 100$; NNT: número de pacientes que es necesario tratar = $100 / (\text{riesgo GC} - \text{riesgo GI})$; riesgo GC 10: riesgo del GC estimado a los 10 años = $(\text{riesgo GC} / \text{duración del estudio en años}) \times 10$; NNT 10: NNT estimado a los 10 años = $100 / (\text{riesgo GC 10} - \text{riesgo GI estimado a los 10 años})$.

Estudios ordenados según riesgo GC 10.

^aSignificativo estadísticamente.

^bIncluye, además del infarto de miocardio, la angina inestable.

^cIncluye, además del infarto de miocardio, procedimientos de revascularización.

El estudio PROVE-IT¹³ compara la pravastatina a dosis de 40 mg/día con la atorvastatina a dosis de 80 mg/día. El cLDL basal de este estudio fue de 106 mg/dl, y se alcanzaron unos valores de 95 mg/dl en el grupo tratado con pravastatina (reducción con respecto al valor basal de un 10,4%) y de 62 mg/dl en el tratado con 80 mg/día de atorvastatina (reducción de un 41,5%). La duración de los estudios PROVE-IT¹³ y A to Z¹⁴ fue de 2 años, y el primero incluye a un total de 4.162 pacientes y el segundo a 4.497.

Resultados de los estudios que comparan un fármaco hipolipemiante con placebo o con el tratamiento habitual

El infarto de miocardio, el ictus, en ambos casos fatales y no fatales, y la mortalidad total son los efectos seleccionados para analizar los diferentes estudios. De cada uno de estos efectos se calcula el riesgo en el grupo control, el riesgo en el grupo de intervención, la reducción relativa del riesgo y el número de pacientes que es necesario tratar

(NNT) para evitar un episodio de enfermedad. También se estiman el riesgo del grupo control a los 10 años y el NNT a los 10 años para poder comparar los resultados entre los distintos estudios con diferentes duraciones.

Prevención del infarto de miocardio. La reducción del número de infartos de miocardio es significativa en la mayoría de los estudios con estatinas y constituye el resultado más consistente (tabla 5). El ALLHAT-LLT¹⁰, por su escasa reducción del cLDL, y el LIPS⁶, posiblemente por el reducido tamaño de la muestra, no presentan resultados significativos. El riesgo del grupo control estimado a los 10 años más bajo que obtiene resultados significativos es un 5,5% y corresponde al estudio AFCAPS-TexCAPS⁴.

En la tabla 5 se observa que la elevación del cLDL antes del tratamiento con fármacos (equivalente al cLDL del grupo control) no es un dato relevante para predecir los beneficios del tratamiento. Sin embargo, el riesgo cardiovascular y el porcentaje de reducción del cLDL sí lo son. Así, la reducción del cLDL debe ser superior al 20% para obtener resultados significativos y el riesgo del grupo control superior al 20% para obtener un NNT estimado a los 10 años inferior a 20.

Otros efectos sobre el perfil lipídico distintos de la reducción del cLDL influyen en el beneficio obtenido con los fibratos. Esto ocurre en el estudio VAHIT¹⁶, que consigue un NNT estimado a los 10 años de 12 sin modificar las cifras del cLDL con la intervención, o el HHS¹⁵, que con una reducción moderada del cLDL (9,4%) consigue un NNT estimado a los 10 años de 36. El VAHIT¹⁶, que incluye a pacientes con un cLDL y un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajos, obtiene un aumento de un 5,9% del cHDL y un descenso de un 30,7% de los triglicéridos, y el HHS¹⁵, que comprende a pacientes con cLDL alto, obtiene, además de una reducción del cLDL del 9,4%, un aumento del 8,9% del cHDL y una reducción de los triglicéridos del 35,4%.

Ictus. Los 3 estudios con atorvastatina, ASCOT-LLA¹¹ (mayoritariamente prevención primaria e hipertensión arterial), CARDS¹² (prevención primaria y diabéticos) y GREACE⁹ (prevención secundaria), uno con pravastatina, el CARE³, y 2 con simvastatina, HPS y 4S¹, obtienen una reducción significativa del ictus. En general, el NNT para la prevención del ictus es más alto que para evitar un infarto de miocardio; por ejemplo, el NNT estimado a los 10 años más bajo (NNT 10 años = 30) corresponde a los estudios GREACE⁹ y CARDS¹² (tabla 6).

El estudio PROSPER⁸ proporciona datos contradictorios que no tienen una explicación clara: reducción del número de infarto de miocardio pero sin efecto en la prevención del ictus. Esto ocurre pese a conseguir el riesgo de ictus estimado a los 10 años más alto de todos los estudios.

El tratamiento con estatinas previene los ictus aterotrombóticos, pero no se ha observado este beneficio en el ictus

TABLA 6

Resultados sobre el ictus fatal y no fatal de los ensayos con fármacos hipolipemiantes frente a placebo o tratamiento habitual (datos del estudio y estimación a los 10 años del riesgo del grupo control y del NNT)

Estudios	Riesgo GC	Riesgo GI	RRR	NNT	Riesgo GC 10	NNT 10
Estatinas						
WOS	1,5	1,4	10,0	642	3,2	315
GREACE	2,1	1,1	47,1 ^a	100	7,1	30
CARDS	2,8	1,5	46,8 ^a	77	7,1	30
ASCOT-LLA	2,4	1,7	26,9 ^a	158	7,1	52
LIPID	4,5	3,7	17,3	127	7,4	78
CARE	3,8	2,6	30,9 ^a	86	7,5	43
4S	4,4 ^c	3,2	28,5 ^a	80	8,2	43
ALLHAT-LLT	4,5	4,0	9,3	242	9,3	116
HPS	5,7	4,3	24,1 ^a	73	11,4	36
PROSPER	4,5	4,7	-3,8	-579	14,1	-185
Fibratos y resinas						
LRC	0,7 ^b	0,9	-21,0	-645	1,0	-477
BIP	5,0	4,7	6,9	292	8,1	181
VAHIT	6,0	4,6	23,5	71	11,8	36

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; RRR: reducción relativa del riesgo = $[(\text{riesgo GI} - \text{riesgo GC}) / \text{riesgo GC}] \times 100$; NNT: número de pacientes que es necesario tratar = $100 / (\text{riesgo GC} - \text{riesgo GI})$; riesgo GC 10: riesgo GC estimado a los 10 años = $(\text{riesgo GC} / \text{duración del estudio en años}) \times 10$; NNT 10: NNT estimado a los 10 años = $100 / (\text{riesgo GC 10} - \text{riesgo GI estimado a los 10 años})$.

Estudios ordenados según riesgo GC 10; AFCAPS, LIPS y HHS no presentan datos.

^aSignificativo estadísticamente.

^bSólo los infartos isquémicos.

^cIncluye, además del ictus, el accidente isquémico transitorio.

hemorrágico. Las causas de esta falta de efecto protector sobre los ictus hemorrágicos son inciertas²⁰.

Mortalidad total. Sólo los estudios exclusiva (4S¹, LIPID⁵ y GREACE⁹) o mayoritariamente (HPS¹) de prevención secundaria han demostrado una reducción significativa de la mortalidad total. Se observa un aumento de la mortalidad no significativo en 2 estudios con fibratos (HHS¹⁵ y BIP¹⁷) y en uno con estatinas (AFCAPS-TexCAPS⁴) (tabla 7). Destacan el estudio GREACE⁹ y 4S¹ con un NNT estimado a los 10 años para evitar una muerte de 14 y 16.

Diabéticos y prevención primaria. Es importante destacar que la mayoría (84%) de los diabéticos del estudio CARDS¹² presenta hipertensión arterial y un 30%, microalbuminuria. El tratamiento con estatinas de los diabéticos sin enfermedad cardiovascular del estudio CARDS¹² demuestra una reducción del infarto de miocardio (reducción relativa del riesgo del 34,6%; NNT estimado a los 10 años de 21) (tabla 5) y del ictus (reducción relativa del riesgo del 46,8%; NNT a los 10 años de 30) (tabla 6). El riesgo de infarto de miocardio y el NNT estimado a los 10 años son

de un 14% y de 21, respectivamente; es decir, el riesgo de los diabéticos del estudio CARDS¹² no es equivalente al riesgo de los estudios de prevención secundaria y el beneficio tampoco. En la tabla 5 se aprecia que el riesgo estimado a los 10 años de la mayoría de los estudios de prevención secundaria es superior al 20% y el NNT inferior a 20.

Las revisiones sistemáticas de los diabéticos incluidos en otros estudios^{8,11,21} también obtienen una reducción significativa de los episodios cardiovasculares mayores (riesgo relativo: 0,78; NNT de 34,5 a los 4,9 años).

Resultados de los estudios que comparan 2 estatinas a dosis distintas

El PROVE-IT¹³ y el A to Z¹⁴ se diseñaron para comprobar si una reducción mayor de lo habitual del cLDL obtiene unos resultados mejores en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Ambos consiguen un descenso de varios episodios cardiovasculares asociados, pero sólo el PROVE-IT¹³ muestra una reducción significativa –disminución del 16% (intervalo de confianza: de 95%, 5-26) de la muerte por cualquier causa y episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, angina inestable, revascularización o ictus).

La valoración por separado de los resultados (tabla 8) no obtiene diferencias significativas, aunque sí existe una tendencia a reducir el número de episodios cardiovasculares. En cuanto al NNT estimado a los 10 años, destaca un NNT de 24 para evitar un infarto de miocardio en el PROVE-IT¹³ y un NNT de 21 (PROVE-IT¹³) y 16 (A to Z¹⁴) para evitar una muerte.

Conclusiones de los ensayos clínicos

En resumen, la valoración de los resultados de los ensayos clínicos permite obtener las siguientes conclusiones:

1. Una reducción del cLDL superior al 20% con estatinas es la que consigue una disminución significativa de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.
2. La dosis de las estatinas que han demostrado un beneficio en la prevención de la enfermedad cardiovascular son: 10 mg/día de atorvastatina, 20-40 mg/día de simvastatina, 20-40 mg/día de lovastatina y 40 mg/día de pravastatina.
3. Con dosis más elevadas de estatinas que produzcan reducciones más acusadas del cLDL se obtienen beneficios si se miden conjuntamente los efectos sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular.
4. Las estatinas en prevención secundaria han demostrado una reducción del infarto de miocardio, ictus y mortalidad total.
5. Las estatinas en prevención primaria han demostrado una reducción del infarto de miocardio e ictus, esto último en diabéticos e hipertensión arterial.
6. El tratamiento con estatinas en diabéticos, sobre todo si son también hipertensos, ha demostrado una reducción del infarto de miocardio e ictus, pero no ha demostrado que el

TABLA 7

Resultados sobre la mortalidad total de los ensayos con fármacos hipolipemiantes frente a placebo o tratamiento habitual (datos del estudio y estimación a los 10 años del riesgo del grupo control y del NNT)

Estudios	Riesgo GC	Riesgo GI	RRR	NNT	Riesgo GC 10	NNT 10
Estatinas						
AFCAPS	2,3	2,4	-3,8	-1.128	4,5	-586
WOS	4,1	3,2	21,7	112	8,4	55
ASCOT-LLA	4,1	3,6	13,3	183	12,5	60
CARDS	5,8	4,3	26,5	65	14,9	25
LIPS	5,9	4,3	27,5	62	15,1	24
GREACE	5,0	2,9	42,5*	47	16,7	14
CARE	9,4	8,6	8,3	128	18,9	64
4S	11,5	8,2	28,8*	30	21,3	16
LIPID	14,1	11,0	21,5*	33	23,0	20
ALLHAT-LLT	12,4	12,2	1,3	635	25,8	305
HPS	14,7	12,9	11,9*	57	29,4	29
PROSPER	10,5	10,3	1,9	508	32,8	163
Fibratos y resinas						
HHS	2,1	2,2	-6,0	-799	4,1	-402
LRC	3,7	3,6	4,5	591	5,0	437
BIP	9,9	10,4	-5,5	-184	15,9	-114
VAHIT	17,4	15,7	9,8	59	34,0	30

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; RRR: reducción relativa del riesgo = $(\text{riesgo GI} - \text{riesgo GC}) / \text{riesgo GC} \times 100$; NNT: número de pacientes que es necesario tratar = $100 / (\text{riesgo GC} - \text{riesgo GI})$; riesgo GC 10: riesgo del GC estimado a los 10 años = $(\text{riesgo GC} / \text{duración del estudio en años}) \times 10$; NNT 10: NNT estimado a los 10 años = $100 / (\text{riesgo GC 10} - \text{riesgo GI estimado a los 10 años})$.

Estudios ordenados según riesgo GC 10.

*Significativo estadísticamente.

TABLA 8

Resultados de ensayos clínicos que comparan 2 estatinas a distintas dosis (datos del estudio y estimación a los 10 años del riesgo del grupo control y del NNT)

Estudio y resultados	Riesgo GC (%)	Riesgo GI (%)	RRR (%)	NNT	Riesgo GC 10 (%)	NNT 10
Infarto de miocardio						
PROVE-IT	7,4	6,6	11,4	119	37	24
A to Z	6,9	6,7	4,0	360	35	72
Ictus						
PROVE-IT	0,9	1,0	-8,6	-1.258	5	-252
A to Z	1,6	1,2	21,2	301	8	60
Mortalidad total						
PROVE-IT	3,2	2,2	30,0	104	16	21
A to Z	5,8	4,6	21,2	81	29	16

GC: grupo control; GI: grupo intervención; RRR: reducción relativa del riesgo = $(\text{riesgo GI} - \text{riesgo GC}) / \text{riesgo GC} \times 100$; NNT: número de pacientes que es necesario tratar = $100 / (\text{riesgo GC} - \text{riesgo GI})$; riesgo GC 10: riesgo GC estimado a los 10 años = $(\text{riesgo GC} / \text{duración del estudio en años}) \times 10$; NNT 10: NNT estimado a los 10 años = $100 / (\text{riesgo GC 10} - \text{riesgo GI estimado a los 10 años})$.

riesgo y el beneficio sean equivalentes a los pacientes con enfermedad coronaria.

Factores que condicionan la efectividad

La eficacia demostrada por los fármacos hipolipemiantes no es suficiente para indicarlos en un paciente. Es necesario considerar si los resultados obtenidos justificarían los recursos utilizados. Esta cuestión es un elemento clave en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, ya que las intervenciones se aplican a pacientes aparentemente sanos y la mayoría no se beneficiarán del tratamiento. La efectividad evalúa los posibles factores que condicionarán en la práctica clínica una disparidad con los resultados de los ensayos clínicos. Es importante conocer los factores fundamentales de la discrepancia entre las condiciones de la práctica clínica y las experimentales de los ensayos clínicos para ponderar el beneficio de una determinada intervención. Entre estos factores se encuentran las diferencias entre el riesgo de los ensayos clínicos, el riesgo cardiovascular individual y el poblacional, así como la aplicación de los resultados a poblaciones escasamente representadas como, por ejemplo, las mujeres sin enfermedad cardiovascular. Otro factor que condicionaría la eficacia correspondería a las diferencias entre la estrategia utilizada en los ensayos clínicos, dosis fijas de fármacos mantenidos durante todo el seguimiento, y en la práctica clínica, alcanzar unos determinados objetivos terapéuticos, o la prescripción de dosis inferiores que las descritas en experimentación. Finalmente, el cumplimiento terapéutico, en este caso de los fármacos hipolipemiantes, afectará al porcentaje de reducción del colesterol y, en último lugar, a los efectos preventivos sobre la enfermedad cardiovascular.

Riesgo cardiovascular del paciente

Los límites de riesgo cardiovascular establecidos para justificar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes en pacientes sin enfermedad cardiovascular son un 5% de riesgo de muerte cardiovascular según las Sociedades Europeas III²² y un 20% de riesgo de infarto de miocardio según el Adult Treatment Panel III (ATP-III)²³. La elección de estos umbrales es arbitraria y la correspondencia entre el riesgo de los ensayos clínicos y el calculado por las tablas es aproximada. Para la elección de un riesgo alto coronario se han aducido argumentos de equivalencia de este riesgo con el que presentan los pacientes que han sufrido una angina estable o de coste-efectividad. De este modo, un 20% de riesgo coronario a los 10 años es el que presentan los pacientes con angina estable²⁴ y la relación coste-efectividad sería adecuada cuando el riesgo de infarto es igual o superior al 10% a los 10 años²³.

Aplicación de los resultados en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular

La aplicación de los resultados de los ensayos clínicos en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular, como ocurre en

España, es aún más incierta. Esto ha obligado a que se desarrollen métodos propios como son las tablas del REGICOR, que calibran la ecuación de Framingham²⁵, o las tablas del SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)^{22,26}, que calculan el riesgo de muerte cardiovascular de los países europeos con bajo riesgo cardiovascular.

Aplicación de los resultados en mujeres sin enfermedad cardiovascular

Los ensayos clínicos de prevención primaria incluyen a pocas mujeres, lo que requiere el estudio agrupado de los datos de los diversos ensayos clínicos para obtener conclusiones relevantes. El tratamiento hipolipemiante en las mujeres sin enfermedad cardiovascular no modifica la mortalidad total ni la coronaria, y es posible que se reduzcan los episodios coronarios, aunque las pruebas para confirmar esta conclusión son insuficientes²⁷.

Tratamiento por objetivos

Es habitual que la guías para el tratamiento y control de la dislipemia planteen una estrategia de actuación basada en reducir el cLDL hasta unos límites determinados denominados objetivos de tratamiento^{22,23}. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos utilizan una dosis fija de un fármaco y la mantienen a lo largo de todo el seguimiento. Sólo el estudio GREACE⁹ plantea un objetivo de cLDL inferior a 100 mg/dl, obtenido con el incremento de la dosis de atorvastatina de 10 a 80 mg/día.

Por otro lado, es frecuente encontrar en la bibliografía científica que los objetivos de control de la hipercolesterolemia recomendados por las guías de práctica clínica se consiguen insuficientemente^{28,29}. Es decir, se aconseja una estrategia terapéutica basada en objetivos de control de la dislipemia con escasas pruebas de su eficacia y, además, estos objetivos parecen inalcanzables.

Efectos adversos de la medicación

Los beneficios obtenidos con una mayor reducción del cLDL se contrarrestan con el aumento de los efectos adversos (tabla 9), ya que la frecuencia de miopatía e hipertransaminemia está directamente relacionada con la dosis de la estatina. En el estudio A to Z¹⁴ se observa un aumento de más del 100% del riesgo de hipertransaminemia y de un 700% del riesgo de miopatía. El PROVE-IT¹³ no discrimina entre mialgias y aumento de la creatincinasa, y no se puede calcular adecuadamente el incremento de los efectos adversos más graves. Pese a este aumento proporcional, la frecuencia de presentación de los efectos adversos continúa baja, inferior al 1% la miopatía e hipertransaminemia en el estudio A to Z¹⁴ y en torno al 3% en el estudio PROVE-IT¹³. El efecto más grave de las estatinas, la rabdomiólisis, se ha presentado en 3 casos en el A to Z¹⁴ en el grupo tratado con simvastatina a dosis de 80 mg/día.

TABLA 9 Efectos adversos en los estudios que comparan 2 estatinas a distintas dosis

Estudio y efecto adverso	Riesgo GC, n (%)	Riesgo GI, n (%)	ARR (%)	NNEA
Transaminasas > 3 veces LSN				
PROVE-IT ^a	23 (1,11)	70 (3,33)	199,1	45
A to Z	0,36 (8)	0,84 (19)	134,0	208
Miopatía ^b				
PROVE-IT ^{a,c}	56 (2,71)	70 (3,33)	22,9	161
A to Z ^d	1 (0,04)	9 (0,40)	786,9	284

LSN: límite superior de la normalidad; GC: grupo control; GI: grupo de intervención; ARR: aumento relativo del riesgo = (riesgo GC – riesgo GI)/riesgo GC; NNEA: número de pacientes que hay que tratar para provocar un efecto adverso = 100/(riesgo GI – riesgo GC).

^aLa n (número de pacientes) es aproximada, ya que el estudio no ofrece estos resultados.

^bSíntomas musculares o elevación de la creatinina 10 veces por encima del LSN.

^cNo se han descrito casos de rabdomiólisis. Incluye dolores musculares o elevaciones de 10 veces el LSN de la creatinina.

^dTres casos de rabdomiólisis en el grupo tratado con simvastatina a dosis de 80 mg/día. Incluye dolores musculares y elevaciones de 10 veces el LSN de la creatinina.

Incumplimiento del tratamiento hipolipemiante

El incumplimiento terapéutico del tratamiento hipolipemiante es, por su frecuencia (20-40%)³⁰⁻³², uno de los principales determinantes de la discrepancia entre la eficacia y la efectividad del tratamiento hipolipemiante. Se ha experimentado con diversas técnicas que han conseguido mejorar el cumplimiento, tales como el recordatorio escrito, postal o telefónico y sesiones de grupo.

Indicación del tratamiento con fármacos hipolipemiantes

Las pruebas derivadas de los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes son interpretadas por las guías para emitir las recomendaciones. Aunque las evidencias son las mismas, la interpretación es diferente y esto ocasiona diferencias importantes. En este apartado se abordan diversos aspectos para conocer las interpretaciones más influyentes en relación con la indicación de tratamiento, los fármacos utilizados y los objetivos de tratamiento.

Recomendaciones de tratamiento

Actualmente las 2 guías más influyentes para el tratamiento de la dislipemia son el ATP-III^{23,33} y las recomendaciones de las sociedades europeas²². La discrepancia entre ambas radica en el método utilizado para calcular el riesgo cardiovascular y en los límites del cLDL para iniciar el tratamiento con fármacos (tabla 10). La tabla del ATP-III calcula el riesgo de infarto y establece 2 umbrales de riesgo en función del número de factores de riesgo, un 10 o un 20% (equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica) a los 10 años. Las sociedades europeas estiman el riesgo de muerte cardiovascular y un 5% marca el límite del riesgo alto.

TABLA 10 Otras recomendaciones de indicación del tratamiento con fármacos hipolipemiantes

Recomendación	Riesgo del paciente	CT (mg/dl)	cLDL (mg/dl)
ATP-III			
	< 2 factores de riesgo ^a	NC	≥ 190
	≥ 2 factores de riesgo y RIM < 10%	NC	≥ 160
	≥ 2 factores de riesgo y RIM 10-20%	NC	≥ 130
	Equivalentes de riesgo ^b	NC	≥ 100
Sociedades Europeas III (2003)			
	RMC ≥ 5% ^c	≥ 190	≥ 115
	Enfermedad cardiovascular ^d	≥ 190	≥ 115
	Diabético ^d	≥ 190	≥ 115
	No considerado	≥ 320 ^e	≥ 240 ^e

NC: no consta; RIM: riesgo de infarto de miocardio; RMC: riesgo de muerte cardiovascular; ATP-III: Adult Treatment Panel III; CT: colesterol total; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

^aFactores de riesgo según el ATP-III: fumador, varón ≥ 45 años o mujer ≥ 55 años, presión arterial ≥ 140/90 mmHg o medicación antihipertensiva, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 40 mg/dl (suma un factor), cHDL ≥ 60 mg/dl (resta un factor), antecedentes de cardiopatía isquémica antes de los 55 años en familiares varones de primer grado o antes de los 65 años en familiares mujeres de primer grado.

^bEquivalentes de riesgo: cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad de la arterial carotídea, diabetes o riesgo de infarto a los 10 años ≥ 20%.

^cRiesgo ≥ 5% a los 10 años o si se proyecta el riesgo a la edad de 60 años en menores de esta edad.

^dEn pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes los objetivos de tratamiento deberían ser más bajos: CT < 175 mg/dl y cLDL < 100 mg/dl.

^eConsiderar hipercolesterolemia familiar.

Los diabéticos y los pacientes con enfermedad cardiovascular reciben un tratamiento parecido con ambas recomendaciones. El ATP-III califica a los diabéticos y a los pacientes con enfermedad cardiovascular de equivalentes en el riesgo de cardiopatía isquémica y recomienda tratar con fármacos cuando el cLDL es igual o superior a 130 mg/dl. De forma similar, las sociedades europeas tratan a estos pacientes aunque reducen los valores de cLDL a 115 mg/dl para iniciar el tratamiento.

El razonamiento general que utilizan ambas recomendaciones en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es relacionar 2 elementos, el riesgo cardiovascular y el cLDL. Cuando ambos están lo suficientemente elevados, indican el tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Como se puede apreciar en la tabla 10, el riesgo cardiovascular es el determinante principal de la indicación de los fármacos; un valor de cLDL superior a 130 o 115 mg/dl condicionaría la indicación del tratamiento siempre y cuando el riesgo cardiovascular fuera alto.

Si el cLDL está muy elevado, 190 mg/dl según el ATP-III o 240 mg/dl según las sociedades europeas, no es necesario calcular el riesgo cardiovascular, ya que sólo por el valor del cLDL estaría indicado introducir fármacos hipolipemiantes.

El objetivo óptimo del cLDL recomendado en una enfermedad cardiovascular con riesgo muy alto es inferior a 70 mg/l. el riesgo muy alto lo determina la presencia de un infarto de miocardio, una angina inestable o una enfermedad cardiovascular, más una o más de las siguientes variables: diabetes, fumador o triglicéridos ≥ 200 mg/dl, colesterol no HDL ≥ 130 mg/dl o HDL < 40 mg/dl.

Elección de los fármacos hipolipemiantes

Los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia son, actualmente y sin lugar a dudas, las estatinas. Como puede apreciarse en el estudio de los ensayos clínicos realizado más arriba, todas las estatinas, en mayor o menor medida, tienen probada su eficacia en la reducción de la enfermedad cardiovascular. Las dosis recomendadas en la práctica clínica deberían basarse en las contempladas en los ensayos clínicos, que se describen en el apartado «Conclusiones de los ensayos clínicos». Dosis mayores pueden reportar un mayor beneficio en la reducción de la enfermedad cardiovascular, pero puede contrarrestarse por un mayor aumento de los efectos adversos.

Los fibratos presentan unas evidencias menos contundentes. Podrían estar indicados en los pacientes con enfermedad coronaria y un cLDL y cHDL bajos, es decir, los criterios de inclusión del estudio VAHIT¹⁶.

Tratamiento combinado

Debido a las escasas pruebas de la eficacia en la prevención de la enfermedad cardiovascular y el riesgo aumentado de hepatopatía y miopatía, el tratamiento con estatinas y fibratos asociados debe limitarse en atención primaria y extremarse las precauciones de seguimiento. Recientemente se dispone de la ezetimiba, que, asociada a cualquier estatina, produce una reducción adicional de un 20% del cLDL y puede ser una opción válida si se pretende alcanzar los objetivos de control³⁴. El efecto adverso más relevante conocido hasta ahora de la ezetimiba es un discreto aumento de las transaminasas.

Objetivo del tratamiento

La reducción del cLDL constituye el objetivo fundamental del tratamiento con fármacos, ya que tiene la evidencia más consistente, y los fármacos más eficaces son las estatinas. Además, también sería adecuado mejorar de forma global el perfil lipídico, es decir, un aumento del cHDL y una reducción de los triglicéridos, pero sin olvidar el objetivo principal, la reducción del cLDL.

Bibliografía

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
2. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
3. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
6. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:3215-22.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
9. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
11. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
14. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
15. Frick MH, Elo O, Haapa K. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
17. Israeli Society for Prevention of Heart Attacks. Secondary prevention by raising HDL cholesterol: an reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102:21-7.

18. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction of incidence of CHD. *JAMA*. 1984;251:264-351.
19. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-74.
20. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326:1423.
21. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2004;140:650-8.
22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
24. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation*. 1999; 100:988-98.
25. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
26. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003.
27. Walsh J, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 2004;291:2243-52.
28. EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey on secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J*. 1997;18:1569-82.
29. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995-1001.
30. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Corchado AY, Chaves GR, Grandio A, Losada VC, et al. Eficacia de una intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico en las dislipemias. *Aten Primaria*. 2004;33:443-50.
31. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino-dependiente y dislipemias. *Med Clin (Barc)*. 1998;111: 565-7.
32. Piñeiro F, Gil V, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el cumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Primaria*. 1998;21:425-30.
33. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
34. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quito K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.